

# Rola interleukin w terapii nieswoistych zapaleń jelit

Role of interleukins in therapy of inflammatory bowel diseases

Danuta Owczarek, Dorota Cibor, Tomasz Mach

Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (5): 232–236

**Słowa kluczowe:** choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, interleukiny, terapia biologiczna.

**Key words:** Crohn's disease, ulcerative colitis, interleukins, biological therapy.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Danuta Owczarek, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie, ul. Śniadeckich 5, Kraków, tel. +48 12 424 73 40, faks +48 12 424 73 80, e-mail: owczarek@su.krakow.pl

## Streszczenie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) określane są mianem nieswoistych zapaleń jelit (NZJ). Na ich rozwój wpływ mają złożone interakcje między czynnikami środowiskowymi, predysponującymi cechami genetycznymi, zmianami w zakresie flory jelitowej oraz w systemie immunologicznym. Szczególnie istotną rolę przypisuje się procesom immunologicznym, w które zaangażowane są zarówno mechanizmy komórkowe, jak i humoralne. Terapia biologiczna to leczenie ukierunkowane na różne etapy przebiegu procesu zapalnego. Podstawowe kierunki leczenia obejmują neutralizację cytokin prozapalnych, wykorzystanie cytokin przeciwzapalnych oraz hamowanie adhezji neutrofilii. W terapii biologicznej wykorzystuje się przeciwciała przeciw receptorowi IL-2, receptorowi IL-6 czy przeciwciała przeciwko IL-12, IL-17 i IL-23. Podejmuje się również próby podawania interleukin przeciwzapalnych, takich jak rekombinowana IL-10 i IL-11. Obecnie najwięcej uwagi w badaniach klinicznych poświęca się IL-23 i IL-23R, a zahamowanie ich aktywności może być w przyszłości celem terapeutycznym w NZJ. Złożoność terapii biologicznej wymaga dalszych badań klinicznych w celu wykazania, który rodzaj leczenia jest najlepszy w obserwacji długoterminowej.

## Abstract

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are described as inflammatory bowel diseases (IBD). Their development is affected by complex interactions between environmental factors, predisposing genetic factors, changes in intestinal flora and the immune system. A special role is ascribed to immunological processes, which involve both cellular and humoral mechanisms. Biological therapy is focused on different stages of the inflammatory process. It includes pro-inflammatory cytokine neutralization, use of anti-inflammatory cytokines, and inhibition of neutrophil adhesion. Antibodies against the IL-2 receptor, IL-6 receptor and against IL-12, IL-17 and IL-23 are used in biological therapy. There are also some trials regarding the use of anti-inflammatory interleukins such as recombinant IL-10 and IL-11. Nowadays many clinical trials are focused on IL-23 and IL-23R. In the future the inhibition of its activity may be a therapeutic goal in IBD. The complexity of biological therapy requires further clinical trials to show which kind of treatment is the best in long-term follow-up.

## Wstęp

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) określane są mianem nieswoistych zapaleń jelit (NZJ). Na ich rozwój wpływ mają złożone interakcje między czynnikami środowiskowymi, predysponującymi cechami genetycznymi, zmianami w zakresie flory jelitowej oraz w systemie immunologicznym [1]. Szczególnie istotną rolę przypisuje się procesom immunologicznym, w które zaangażowane są zarówno mechanizmy komórkowe, jak i humo-

ralne. W etiopatogenezie WZJG i ChLC można znaleźć nie tylko czynniki łączące te dwa schorzenia, lecz także różniące je. W ChLC zaobserwowano odpowiedź typu komórkowego Th<sub>1</sub>, którą charakteryzuje zwiększona synteza TNF, IFN- $\gamma$ , natomiast profil cytokin w WZJG wskazuje zarówno na aktywację odpowiedzi typu Th<sub>1</sub>, jak i Th<sub>2</sub> [2]. W patogenezie NZJ istotny jest również brak równowagi między cytokinami prozapalnymi [interleukina 1 – (IL-1), IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ] a cytokinami przeciwzapalnymi

(IL-4, IL-10, IL-11, IL-13). W przeprowadzonych ostatnio badaniach na modelach mysich z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych zwrócono uwagę na IL-17 i IL-23. Stwierdzono, że cytokiny te pełnią ważną funkcję w patogenezie NZJ [3]. Zaburzenia w równowadze między cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi w ChLC i WZJG są tematem wielu badań naukowych i badań klinicznych, których celem jest poszukiwanie nowych, efektywnych metod farmakoterapii tych schorzeń.

Terapia biologiczna to leczenie ukierunkowane na różne etapy przebiegu procesu zapalnego. Podstawowe kierunki leczenia biologicznego polegają na neutralizacji cytokin prozapalnych, wykorzystaniu cytokin przeciwzapalnych i hamowaniu adhezji neutrofilii [4, 5].

W terapii biologicznej wykorzystuje się przeciwciała przeciw interleukinom prozapalnym, np. daklizumab, bazyliksymab (przeciwciała przeciwko receptorowi IL-2), atlizumab, tokilizumab (przeciwciała przeciwko receptorowi IL-6) czy przeciwciała przeciwko IL-12, IL-17 i IL-23. Podejmuje się również próby podawania interleukin przeciwzapalnych, takich jak rekombinowana IL-10 (rIL-10) i rIL-11.

Obecnie w Polsce zarejestrowane są dwa leki biologiczne w terapii ChLC, tj. infliksymab i adalimumab. Inne preparaty są w fazie badań klinicznych i nie są stosowane rutynowo w leczeniu NZJ, chociaż znajdują się wśród nich preparaty zarejestrowane w transplantologii lub w terapii innych schorzeń, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, stwardnienie rozsiane.

## Interleukiny

**Interleukina 2** jest zbudowana ze 133 aminokwasów o masie cząsteczkowej 15 kDa. Wytwarzana jest głównie przez limfocyty Th<sub>1</sub>. Wpływa na proliferację i różnicowanie limfocytów T, ma również duże znaczenie w powstawaniu pierwotnej odpowiedzi immunologicznej limfocytów B, zwiększa ponadto wytwarzanie immunoglobulin. Pobudza również wytwarzanie cytokin, takich jak IL-4, IL-5 czy IFN- $\gamma$ . Interleukina 2 aktywuje komórki NK oraz indukuje powstawanie komórek LAK (ang. *lymphocine activated killer cells*) i TIL (ang. *tumour infiltrated lymphocytes*). Receptor dla IL-2 składa się z 3 łańcuchów  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  (IL-2R $\alpha$ , IL-2R $\beta$  i IL-2 $\gamma$ ). Receptor IL-2R $\alpha$  (zwany także antygenem Tac oraz CD25) jest przezbłonową glikoproteiną o masie cząsteczkowej 55 kDa. Występuje również rozpuszczalna forma IL-2R $\alpha$  (sIL-2R $\alpha$ ), która pojawia się w surowicy zależnie od zwiększonej ekspresji receptora na komórkach [6].

**Interleukina 6** jest wydzielana głównie przez monocyty, makrofagi, limfocyty T i B oraz komórki śródbłonna. Stymuluje różnicowanie limfocytów B do komórek plazmatycznych, aktywuje limfocyty T, pobudza komórki wątrobowe do produkcji białek ostrej fazy. Z jednej

strony silnie pobudza ona procesy zapalne, z drugiej natomiast uczestniczy w zwrotnym hamowaniu wytwarzania TNF- $\alpha$ . Interleukina 6 wykazuje biologiczną aktywność w wyniku połączenia ze swoistym receptorem błonowym obecnym na powierzchni komórek. W skład tego receptora wchodzi 2 przezbłonowe białka – glikoproteina o masie 80 kDa (IL-6R, gp80) oraz glikoproteina o masie 130 kDa (gp130). Obie podjednostki są obecne w formie rozpuszczalnej sIL-6R i sgp130 w wielu płynach ustrojowych. W przeciwieństwie do innych rozpuszczalnych receptorów, sIL-6R w połączeniu z IL-6 działa agonistycznie, zachowując zdolność do łączenia z receptorami na komórkach docelowych, i jednocześnie zwiększa aktywność IL-6, wydłużając jej okres półtrwania w krążeniu [7].

**Interleukina 10** jest cytokiną o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulującym. Wytwarzana jest głównie przez limfocyty B i Th<sub>2</sub>, makrofagi, monocyty, eozynofile, komórki tuczne i keratynocyty. Działa przez połączenie z receptorami znajdującymi się m.in. na limfocytach B i T, komórkach NK, monocytach, makrofagach, eozynofilach, neutrofilach, komórkach tucznych, komórkach śródbłonna. Receptor transbłonowy dla IL-10 zbudowany jest z 2 łańcuchów – o wysokim (IL-10R1) i niskim powinowactwie (IL-10R2). Stwierdzono również obecność rozpuszczalnego receptora dla tej cytokiny (sIL-10R). Interleukina 10 wykazuje hamujący efekt na aktywność makrofagów i monocytów. Obniża produkcję cytokin prozapalnych odpowiedzi typu komórkowego, a mianowicie INF- $\gamma$  i IL-2 przez hamowanie wytwarzania limfocytów Th<sub>1</sub>. Hamuje również wydzielanie mediatorów prozapalnych przez eozynofile i komórki tuczne. Wpływa ponadto pobudzająco na wzrost i aktywację limfocytów B, typu Tc oraz komórek NK.

**Interleukina 11** jest cytokiną produkowaną przez osteoblasty, eozynofile i komórki podścieliska szpiku kostnego. Aktywuje limfocyty B i megakariocyty, stymuluje limfocyty typu Th<sub>2</sub> do produkcji cytokin oraz hamuje wytwarzanie cytokin przez limfocyty typu Th<sub>1</sub>. Interleukina 11 hamuje ponadto również wydzielanie cytokin przez makrofagi. Stymuluje trombocytopoezę, wydzielanie białek ostrej fazy, reguluje proliferację osteoklastów i działa przeciwzapalnie. Jej działanie na wytwarzanie i dojrzewanie megakariocytów wykorzystuje się w leczeniu małopłytkowości. Cytokina ta wpływa także korzystnie na gojenie owrzodzeń przewodu pokarmowego i odbudowę struktury kosmków jelitowych.

**Interleukina 12** jest wytwarzana głównie przez makrofagi, monocyty, komórki dendrytyczne i limfocyty B. To heterodimer, który składa się z 2 podjednostek p35 i p40; również receptor dla tej cytokiny zbudowany jest z 2 podjednostek IL-12R $\beta$ 1 i IL-12R $\beta$ 2. Interleukina 12 indukuje różnicowanie limfocytów T do komórek Th<sub>1</sub>

i hamuje aktywność limfocytów Th<sub>2</sub>, ponadto wpływa na proliferację i aktywację komórek NK, monocytów, makrofagów i limfocytów T.

**Interleukina 23** składa się także z 2 podjednostek, a mianowicie p19 swoistej dla tej cytokiny oraz p40, identycznej jak podjednostka IL-12. Receptor dla tej cytokiny zbudowany jest z podjednostki IL-23R swoistej dla IL-23 oraz z podjednostki IL-12Rβ1, która okazuje się również podjednostką receptora IL-12. Ostatnio wiele badań potwierdza znaczącą rolę IL-23 i jej receptora w aktywacji NZJ. Analizując polimorfizm nukleotydów genu kodującego IL-23R u osób z ChLC, stwierdzono, że niektóre rodzaje polimorfizmu zwiększają ryzyko pojawienia się tej choroby, a jeden z wariantów genu kodującego odgrywa ochronną rolę przed wystąpieniem tego schorzenia [8, 9].

**Interleukina 17** produkowana jest przez monocyty, makrofagi oraz komórki T CD4+. Pobudza syntezę prozapalnych mediatorów, a także zwiększa ekspresję molekuł adhezyjnych (ang. *endothelial leukocyte adhesion molecule* – ELAM, ang. *intracellular adhesion molecule 1* – ICAM-1) i produkcję tlenu azotu. Wpływa hamująco na powstawanie limfocytów Th<sub>2</sub>. Cytokinę tę obecnie uważa się za jeden z głównych czynników patogenezycznych w wielu chorobach autoimmunologicznych, takich jak ChLC, reumatoidalne zapalenie stawów czy stwardnienie rozsiane. Zwiększone stężenie IL-17 stwierdzono w surowicy i w błonie śluzowej jelita u osób z rozpoznaną ChLC i WZJG [10].

### Interleukiny w terapii nieswoistych zapaleń jelit

Przeprowadzono badania kliniczne, podając rIL-10 w różnych dawkach. Fedorak i wsp. zastosowali dawkę – 1, 5, 10 i 20 µg/kg – podskórnie raz dziennie przez 28 dni. Do badania włączono 95 osób z ChLC o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Oceniając odpowiedź kliniczną w 29. dniu badania, stwierdzono, że najbardziej skuteczna i bezpieczna jest dawka 5 µg/kg [11]. W innym badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 329 pacjentów z aktywną ChLC, rIL-10 podawano w dawkach 1, 4, 8 lub 20 µg/kg przez 28 dni. Remisję choroby uzyskano w takim samym odsetku we wszystkich grupach chorych, w tym w grupie otrzymującej *placebo*. Oceniając natomiast odpowiedź kliniczną, odnotowano, że jest ona największa (46%) u pacjentów, którzy otrzymali dawkę 8 µg/kg, w porównaniu z grupą *placebo* (27%). Odnotowano również, że efekt jest krótkotrwały z uwagi na krótki czas półtrwania leku [12]. Prowadzone są również próby zastosowania IL-10 bezpośrednio na błonę śluzową jelita grubego przez kolonizację modyfikowanymi genetycznie bakteriami szczepu *Lactococcus lactis*, produkującymi tę interleukinę. Wyniki zakończonego badania klinicznego I fazy,

w którym uczestniczyło 10 osób z ChLC, wykazały, że stosowanie modyfikowanych genetycznie bakterii jest bezpieczne i daje korzystne efekty w podtrzymaniu remisji choroby [13].

**Rekombinowaną interleukinę 11 (rIL-11, oprelwekin)** jako płytkotwórczy czynnik wzrostu stosuje się w leczeniu trombocytopenii (Neumega, Amgen – preparaty zarejestrowane w USA). W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych zaobserwowano również jej korzystny efekt w zapaleniu jelita. W pilotażowym badaniu klinicznym rIL-11 podawano podskórnie w dawce 15 µg/kg raz w tyg. lub 7,5 µg/kg 2 razy w tyg., przez 6 tyg. W badaniu uczestniczyło 148 pacjentów z aktywną ChLC. Wykazano, że rIL-11 podawana w dawce 15 µg/kg raz w tygodniu jest bezpieczna, dobrze tolerowana i skuteczna w indukcji remisji [14]. W kolejnym badaniu klinicznym oceniano efektywność rIL-11 w indukcji remisji w porównaniu z prednizolonem. Rekombinowana interleukina 11 była podawana w dawce 1 mg raz w tygodniu, a prednizolon w dawce 60 mg raz dziennie. Po 12 tyg. stwierdzono, że rIL-11 jest bezpieczna, lecz jej efekt kliniczny jest gorszy w porównaniu z efektem klinicznym steroidoterapii [15].

**Daklizumab** – antagonist receptoru IL-2 – jest rekombinowanym, humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG1 anty-Tac (90% części mysiej jest zastąpione łańcuchami ludzkimi). Daklizumab z dużą swoistością wiąże się podjednostką α (Tac, CD25) receptora dla IL-2 (IL-2Rα), hamuje wiązanie IL-2 i jej aktywność biologiczną. W transplantologii zarejestrowany jest do leczenia profilaktycznego. W pierwszym pilotażowym badaniu klinicznym otwartym z użyciem humanizowanego przeciwciała anty-Tac (CD25) uczestniczyło 10 pacjentów z zaostreniem WZJG. Po zakończeniu badania u chorych stwierdzono poprawę zarówno kliniczną, jak i endoskopową, a także dobrą tolerancję badanego leku [16]. Tego korzystnego efektu działania nie potwierdzono w badaniu z randomizacją, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym względem *placebo*. W badaniu brało udział 159 pacjentów z aktywnym WZJG. Daklizumab podawano dożylnie w dawce 1 mg/kg w 0. i 4. tyg. lub w dawce 2 mg/kg w 0., 2., 4. i 6. tyg. Oceniano odpowiedź kliniczną lub uzyskanie remisji w 8. tyg. badania. Korzystne wyniki uzyskano zarówno w grupie chorych otrzymujących przeciwciało anty-CD25 w dawce 1 mg/kg, jak i w grupie otrzymującej 2 mg/kg, jednak wyniki te były porównywalne z grupą *placebo* [17].

**Bazyliksymab** to chimeryczne mysio-ludzkie (75% części mysiej jest zastąpione łańcuchami ludzkimi) przeciwciało monoklonalne IgG1κ skierowane przeciwko łańcuchowi α receptora dla IL-2 (antygen CD25); jest zarejestrowany do stosowania w celu zapobiegania ostremu odrzucaniu przeszczepu. Bazyliksymab był

użyty w badaniu klinicznym otwartym, niekontrolowanym, w którym uczestniczyło 20 osób z WZJG steroido-opornych. Wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę 40 mg tego leku oraz u wszystkich zastosowano standardową steroidoterapię. Leczenie takie okazało się korzystne w uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i wydłużeniu czasu remisji [18]. Wyniki te jednak wymagają potwierdzenia w dużych badaniach klinicznych z randomizacją. Obecnie u osób z aktywnym WZJG i steroidoopornością jest prowadzone badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, kontrolowane *placebo*.

**Przeciwciało przeciwko receptorowi IL-6** (tokilizumab, atlizumab, MRA) to humanizowane, monoklonalne przeciwciało IgG1 dla receptora IL-6 (anty-IL-6R). Tokilizumab rozpoznaje receptory przezbłonowe IL-6, a także ich formy rozpuszczalne, i specyficznie blokuje aktywność IL-6 [19]. Po zakończeniu badań klinicznych III fazy u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów tokilizumab został zarejestrowany w Europie i USA. Uzyskane korzystne wyniki u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów dały początek badaniom klinicznym z zastosowaniem tokilizumabu u osób z ChLC. W zakończonym pilotażowym badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym *placebo*, MRA podawano dożylnie w dawce 8 mg/kg 2 razy w tygodniu przez 12 tyg. pacjentom z aktywną ChLC. Po tym czasie remisję uzyskano u 80% osób w grupie otrzymującej MRA i u 31% w grupie *placebo*. Wykazano, że MRA jest dobrze tolerowane, bezpieczne i daje korzystne wyniki w uzyskaniu remisji [20]. Uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w kolejnych fazach badań klinicznych.

**Przeciwciało przeciwko IL-12** (CNT01275, ustekinumab) to humanizowane monoklonalne przeciwciało IgG1 przeciw p40 IL-12. Prowadzone są badania z zastosowaniem CNT01275 w łuszczycy, stwardnieniu rozsianym, łuszczycowym zapaleniu stawów i ChLC. Najbardziej zaawansowane badanie III fazy dotyczy chorych na łuszczycę [21]. Wyniki badania klinicznego z randomizacją, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego *placebo*, w którym zastosowano CNT01275 u pacjentów z aktywną ChLC, zostały opublikowane w 2004 r. Przeciwciało przeciw IL-12 podawano podskórnie w dawce 1 lub 3 mg/kg. Po 7 tyg. odpowiedź kliniczna była największa w grupie otrzymującej CNT01275 w dawce 3 mg/kg i wynosiła 75%, a w grupie *placebo* 25%. Remisja w tych grupach kształtowała się na poziomie odpowiednio 38 i 0%. W czasie badania nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, dlatego uznano, że przeciwciała przeciwko IL-12 są bezpieczne i efektywne w leczeniu aktywnej ChLC [22]. Z uwagi na fakt, że podjednostka p40 wchodzi w skład IL-12 i IL-23, do końca nie jest jasne, czy korzystny efekt leczniczy przeciwciała anty-p40 jest spowodowany zablokowaniem IL-12 czy być może IL-23.

**Przeciwciało przeciwko IL-17** – w badaniach eksperymentalnych na modelach mysich stwierdzono, że podanie przeciwciał monoklonalnych anty-IL-17 (mAb) zmniejsza nasilenie procesu zapalnego jelit. Wyniki tego badania mogą być nowym kierunkiem w leczeniu biologicznym NZJ [23].

**Przeciwciało przeciwko IL-23** to monoklonalne przeciwciało przeciwko podjednostce 19 IL-23 (IL-23p19). W 2007 r. opublikowano wyniki badania przeprowadzonego na mysich modelach, u których wywołano doświadczalnie zapalenie jelita. Po podaniu anty-IL-23p19 stwierdzono redukcję nacieku zapalnego w jelicie oraz zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych [24]. W dobie leczenia biologicznego anty-IL-23p19 może stać się kolejnym tematem badań klinicznych u chorych na NZJ.

Prowadzone są także badania z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko INF- $\gamma$  (fontolizumab), przeciwciał przeciwko  $\alpha_4\beta_7$  – integrynie (MLN-02), przeciwciał przeciw  $\alpha_4$  – integrynie (natalizumab), przeciwciał przeciw limfocytom CD3 (wizylizumab) i alicaforsenu (ISIS-2302 – antysensowny oligonukleotyd skierowany przeciwko ICAM-1) hamującym napływ monocytów i granulocytów do ogniska zapalnego. Inny kierunek leczenia biologicznego w badaniach klinicznych oparty jest na wykorzystaniu czynników wzrostu. W leczeniu chorych na WZJG zastosowano naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF) w formie wlewek doodbytniczych, a u osób z ChLC granulocytarny czynnik wzrostu (ang. *granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF) i granulocytarno-makrofagowy czynnik wzrostu (ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF). Należy również zaznaczyć, że w leczeniu NZJ wykorzystuje się także inne metody terapeutyczne, takie jak terapia genowa, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych czy leukaferesa.

## Podsumowanie

Konwencjonalna terapia ChLC i WZJG bardzo często nie daje zadowalających wyników, dlatego też ostatnio rośnie zainteresowanie nowymi formami leczenia tych schorzeń. Lepsze poznanie interleukin i ich mechanizmów oddziaływania w NZJ pozwala na nowe spojrzenie na patogenezę tych chorób oraz otwiera nowe kierunki leczenia biologicznego. Obecnie najwięcej uwagi w badaniach klinicznych poświęca się IL-23 i IL-23R, a zahamowanie ich aktywności może być w przyszłości celem terapeutycznym w NZJ. Wielokierunkowość terapii biologicznej wymaga dalszych badań klinicznych w celu wykazania, który rodzaj leczenia jest najlepszy w obserwacji długoterminowej.

## Piśmiennictwo

1. Rogler G. Update in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 311-7.



2. Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1972-80.
3. Yen D, Cheung J, Scheerens H i wsp. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116: 1310-6.
4. Kurtovic J, Segal I. Recent advances in biological therapy for inflammatory bowel disease. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 9-14.
5. Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1592-608.
6. Waldmann TA. The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention. *Immunol Today* 1993; 14: 264-70.
7. Kallen KJ. The role of transsignalling via agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochem Biophys Acta* 2002; 1592: 323-43.
8. Taylor KD, Targan SR, Mei L i wsp. IL23R haplotypes provide a large population attributable risk for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1185-91.
9. Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y i wsp. IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 5111-5.
10. Fujino S, Andoh A, Bamba S i wsp. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70.
11. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO i wsp. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1473-82.
12. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH i wsp. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119:1461-72. Comment in: *Gastroenterology* 2000; 119: 1781-3.
13. Braat H, Rottiers P, Hommes DW i wsp. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 754-9.
14. Sands BE, Winston BD, Salzberg B i wsp.; RHIL-11 Crohn's Study group. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 399-406.
15. Herrlinger KR, Witthoef T, Raedler A i wsp. Randomized, double blind controlled trial of subcutaneous recombinant human interleukin-11 versus prednisolone in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 793-7.
16. Van Assche G, Dalle I, Noman M i wsp. A pilot study on the use of the humanized anti-interleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 369-76.
17. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG i wsp. Daclizumab, a humanized monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut* 2006; 55: 1568-74.
18. Creed TJ, Probert CS, Norman MN i wsp. Basbuc investigators. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 15: 1435-42.
19. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 181: 151-60.
20. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y i wsp. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 989-96.
21. Wittig BM. Drug evaluation: CNTO-1275, a mAb against IL-12/IL-23p40 for the potential treatment of inflammatory disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 947-54.
22. Mannon PJ, Fuss JJ, Mayer L i wsp. Anti-IL-12 Crohn's Disease Study Group. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2069-79.
23. Ogawa A, Andoh A, Araki Y i wsp. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol* 2004; 10: 55-62.
24. Elson CO, Cong Y, Weaver CT i wsp. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology* 2007; 132: 2359-70.